

波生坦治疗先心病合并重度肺动脉高压的疗效观察

鲁一兵¹⁾, 戴海龙^{1,2)}, 光雪峰¹⁾, 张伟华¹⁾, 薛强¹⁾, 邓洁¹⁾

(1) 昆明医科大学附属延安医院, 云南心血管病医院心内科, 云南昆明 650051; 2) 昆明医科大学分子临床医学研究院, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 观察波生坦治疗先心病合并重度肺动脉高压的临床疗效. **方法** 5例先心病合并重度肺动脉高压患者服用波生坦治疗, 观察服药6个月后肺动脉压、肺血管阻力、6 min步行试验、右室收缩末期内径变化情况并进行统计学分析. **结果** 服用波生坦后 (1) 肺动脉收缩压从 (96 ± 11) mmHg 降为 (86 ± 10) mmHg ($P < 0.01$), 肺动脉舒张压 (56 ± 10) mmHg 降为 (46 ± 9) mmHg ($P < 0.01$). 肺动脉平均压 (73 ± 11) mmHg 降为 (59 ± 10) mmHg ($P < 0.05$). 肺血管阻力 (17.8 ± 1.9) Wood 降为 (13.1 ± 1.7) Wood ($P < 0.01$); (2) 6 min 步行试验从 (136 ± 40) m 改善为 (198 ± 55) m ($P < 0.01$); (3) 右室收缩末期内径从 (40 ± 5) mm 减为 (36 ± 6) mm ($P < 0.05$). **结论** 波生坦可降低先心病合并重度肺动脉高压患者的肺动脉压, 提高患者的运动耐量, 改善右室功能.

[关键词] 波生坦; 先天性心脏病; 肺动脉高压

[中图分类号] R541.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 02 - 0015 - 03

Effects of Bosentan in Treatment of Severe Pulmonary Hypertension Related to Congenital Heart Disease

LU Yi - bing¹⁾, DAI Hai - long^{1,2)}, GUANG Xue - feng¹⁾, ZHANG Wei - hua¹⁾, XUE Qiang¹⁾, DENG Jie¹⁾

(1) Dept. of Cardiology, The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming Yunnan 650051; 2) Institute of Molecular and Clinical Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of bosentan in treatment of severe pulmonary hypertension related to congenital heart disease (CHD-PAH). **Methods** 5 patients with severe CHD-PAH patients received bosentan therapy, then pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance (PVR), 6min walk test, right ventricular end-systolic diameter (RVSD) changes were observed and statistically analyzed after six months medication. **Results** Pulmonary arterial systolic pressure (sPAP) was significantly decreased from (96 ± 11) mmHg to (86 ± 10) mmHg, $P < 0.01$. pulmonary arterial diastolic pressure (dPAP) was significantly decreased from (56 ± 10) mmHg to (46 ± 9) mmHg ($P < 0.01$), pulmonary arterial mean pressure (mPAP) was significantly decreased from (73 ± 11) mmHg to (59 ± 10) mmHg ($P < 0.05$), pulmonary vascular resistance was significantly decreased from (17.8 ± 1.9) Wood to (13.1 ± 1.7) Wood ($P < 0.01$). 6min walk test was improved from (136 ± 40) m to (198 ± 55) m, $P < 0.01$. right ventricular end-systolic diameter significantly decreased from (40 ± 5) mm to (36 ± 6) mm after 6 months therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Bosentan can decrease pulmonary arterial systolic pressure, improve exercise tolerance, improve right ventricular function in patients with severe CHD-PAH.

[Key words] Bosentan; Vongenital heart disease; Pulmonary arterid hypertension

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 (2011FB237)

[作者简介] 鲁一兵 (1972~), 女, 云南玉溪市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事心血管内科临床工作.

[通讯作者] 光雪峰. E-mail:gxfdkm163.com; 张伟华. E-mail:zwdc168@sohu.com

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是一种少见的预后不良的疾病, 以肺动脉压力和阻力增高为特征. 在先天性心脏病中, PAH 是常见的合并症, 先天性心脏病合并 PAH (pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease, CHD-PAH) 以肺血管阻力进行性升高和右心功能进行性衰竭为主要特征, 是导致先天性心脏病患者死亡的重要原因之一. 近年来靶向治疗药物的快速发展给治疗重度 CHD-PAH 带来了希望. 靶向药物治疗延长此类患者生命, 改善患者生活质量, 并且有望挽救患者生命, 是目前的重要进展之一. 常用的靶向降肺血管阻力药物有磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂及前列环素类似物. 波生坦 (Bosentan) 是一种非选择性的内皮素受体拮抗剂. 本研究观察波生坦治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的临床疗效.

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选 5 例患者均为重度 CHD-PAH 患者 (PASP > 70 mmHg), 年龄 15 ~ 43 岁, 其中 2 例为室间隔缺损, 2 例为动脉导管未闭, 1 例为房间隔缺损. 患者曾经接受血管扩张剂、抗凝剂、利尿剂、强心苷或钙拮抗剂等药物治疗. 患者服用波生

坦的同时, 可以同时合并应用利尿剂、抗凝剂和强心苷.

1.2 方法

1.2.1 波生坦服用方法 62.5 mg.po.bid 服用 1 月后改为 125 mg.po.bid.

1.2.2 临床资料采集 服药前, 服药 6 月后行心导管检查 (sPAP, mPAP, dPAP, PVR), 6 min 步行试验、超声心动图检查 (RVESD)、肝功能检查.

1.3 统计学处理

采用 SPSS 软件进行统计学分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

服药前及服药 6 月后肺动脉压、6 min 步行试验、右室收缩末期内径变化情况差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1. 合并用药和肝功能变化: 3 例患者, 合并应用利尿剂, 3 例患者应用华法林, 2 例应用他汀类调脂药物. 在波生坦治疗期间, 第 1 个月和 3 个月均监测肝功能, 1 例治疗后第 3 个月转氨酶升高 (未达到正常上限的 2 倍) 但不伴有临床症状, 不需停药或调整剂量, 1 月后复查正常.

表 1 肺动脉压、肺血管阻力、6min 步行试验、右室收缩末期内径变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The changes of pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, 6min walk test, right ventricular end-systolic diameter ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	sPAP (mmHg)	dPAP (mmHg)	mPAP (mmHg)	PVR (Wood)	6 min 步行距离 (m)	RVSD (mm)
治疗前	5	96 ± 11	56 ± 10	73 ± 11	17.8 ± 1.9	136 ± 40	40 ± 5
治疗后	5	86 ± 10**	46 ± 9**	59 ± 10*	13.1 ± 1.7**	198 ± 55**	36 ± 6*

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

PAH 是一种少见的预后不良的疾病, 以肺动脉压力和阻力增高为特征. 当肺动脉平均压 (mPAP) > 25 mmHg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 或运动时 mPAP > 30 mmHg, 并且肺毛细血管嵌压 ≤ 15 mmHg, 肺血管阻力 (PVR) > 3 Wood (1 wood = 80 dyne.s/cm²) 时诊断为 PAH^[1]. PAH 是先天性心脏病常见的合并症, 以肺血管阻力进行性升高和右心功能进行性衰竭为主要特征, 是导致先天性心脏病患者死亡的重要原因之一.

先天性心脏病合并 PAH (CHD-PAH) 是由于缺损部位大量左向右分流导致肺循环容量明显增加, 肺血管处于高流量高压状态, 肺动脉压力阻力升高, 引起 PAH. 由于上述血液动力学的改变, 肺小动脉内膜长期接受异常增高的剪切力, 内皮细胞受损、功能改变及递质释放. 在细胞因子相互作用下, 细胞增殖活跃而凋亡减少, 使肺小动脉内膜增厚, 细胞外基质积聚. 这些病理过程最终导致肺小动脉管壁增厚, 纤维化重塑, 肺血管系统发生不可逆改变, 形成梗阻性 PAH. 在临床上, 患者将出现缺损部位的双向分流或右向左分流, 皮肤黏膜出现青紫, 称为艾森曼格综合征^[2]

(eisenmenger syndrome, ES). 对于先心病引起的早期动力型 PAH 患者, 经手术根治心脏畸形可阻止异常增加的肺血流量, 阻断 PAH 进展. 但对于肺血管已发生不可逆性改变者, 若手术闭合缺损, 反而会加重右心负担, 导致患者生活质量和生存率的进一步下降.

内皮素 -1 (endothelin-1, ET-1) 是有效的内源性血管收缩剂和平滑肌细胞促分裂素, 可以使肺血管收缩和过度增生引起肺动脉高压. ET-1 的作用由 ETA 和 ETB 受体介导. 波生坦是非选择性内皮素受体拮抗剂, 它作用于内皮素受体 A 和 B, 它不仅能显著降低肺血管阻力, 改善血流动力学指标和心功能, 增进运动耐量, 且能有效逆转肺动脉重构, 提高生存率. 在 BREATHE-5^[3] 研究中, 研究者对 54 例艾森曼格综合征患者随机 2:1 分别接受安慰剂和波生坦治疗 16 周后, 波生坦治疗组 mPAP、PVR 均下降, 6MWT 距离比安慰剂组提高 53.1 m. 在持续到 24 周的研究中, 波生坦治疗组运动耐量持续改善. D'Alto 等^[4]报道 22 例 ES 患者, 平均 (38 ± 4) 岁, 以波生坦治疗 1 a, 所有病例对波生坦耐受良好, 未见明显不良反应. 随访末 WHO 功能分级由 (3.1 ± 0.7) 降至 (2.5 ± 0.7), 静息 SaO₂ 由 (81 ± 9) % 增至 (87 ± 6) %, 6MWD 由 (320 ± 108) m 增至 (394 ± 73) m, 肺血管阻力指数由 (22 ± 12) Wood 降至 (14 ± 9) Wood. Hoetzenecker^[5]等报道 1 例 72 岁房缺伴重度肺动脉高压患者, 双向分流, 经 10 月的波生坦治疗成功行修补术, 术后随访肺动脉压仅轻度升高.

本研究结果提示, 口服双重内皮素拮抗剂波生坦可降低 CHD-PAH 患者的肺动脉压, 提高患者的

运动耐量, 改善右室功能. 但是由于波生坦价格昂贵, 本研究入选患者例数有限, 随访时间短, 因此, 增加样本量, 并对其长期疗效进行随访将具有重要意义.

[参考文献]

- [1] SIMONNEAU G, GALIE N, NUBIN L J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (Suppl S): 5S - 12S.
- [2] NAZZARENO G, ALESSANDRA M, MASSIMILIANO P, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts and eisenmengerps syndrome [J]. *Drugs*, 2008, 68 (8): 1 049 - 1 066.
- [3] GATZOULIS M A, BEGHETTI M, GALIN, et al. Longer - term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 19 (1): 27 - 32.
- [4] D'ALTO M, VIZZA C D, ROMEO E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect [J]. *Heart*, 2007, 93 (5): 621 - 625.
- [5] HOETZENECKER K, ANKERSMIT H J, BONDERMAN D, et al. Atrial septal defect repair after a 10-month treatment with bosentan in a patient with severe pulmonary arterial hypertension: a case report [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 137 (3): 760 - 761.

(2013 - 12 - 02 收稿)

征稿启事

为进一步支持和推动昆明医科大学学科建设的发展, 使《昆明医科大学学报》的学术质量得到进一步的提升, 《昆明医科大学学报》编辑部决定自 2012 年 1 月 1 日起, 国家自然科学基金资助课题的综述可以在学报正刊发表, 另外对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十二五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文, 给予优先刊登及优稿优酬的奖励机制. 欢迎广大科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿. 网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871 - 65936489, 0871 - 65933621, 0871 - 65333437.

昆明医科大学学报编辑部
2014 年 1 月 1 日